

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Ueber den Einfluß der Opium-Alkaloide Narcotin, Narcein, Thebain und Papaverin auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt von

Wilhelm Niemann

(Zahnarzt)

aus Aschendorf (Ems)

Buch- und Kunstdruckerei



Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1 9 3 3

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf



**Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.**

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Bekanntlich können die im Opium enthaltenen Alkaloide nach ihrer chemischen Konstitution in zwei Gruppen geteilt werden. In der ersten Gruppe werden die Phenanthren-Derivate zusammengefaßt. Zu ihnen gehören: 1. das Morphin, 2. das Methymorphin (Codein), 3. das Dimethymorphin (Thebain). Die Vertreter der zweiten Gruppe sind Isochinolin-Derivate. Zu ihnen werden gezählt: 1. das Narcotin, 2. das dem Narcotin nahe verwandte Narcein und 3. das Papaverin. Narcotin und Papaverin sind reine Isochinolin-Derivate, während das Narcein mit dem Isochinolin in naher Beziehung steht. Beim Narcein ist der Isochinolinkern aufgespalten.

Ueber die Stoffwechselwirkung des Opiums und der Opiumalkaloide liegen in der Literatur zahlreiche Untersuchungen vor¹⁾. Da die Versuchsergebnisse sich aber widersprechen, soll auf sie hier nicht näher eingegangen werden. Die Versuche wurden zum meist am lebenden Tiere angestellt. Uns interessiert hier vor allem das Verhalten des Zuckerstoffwechsels. Nach Angaben der Literatur bewirkt das Opium beim Hund eine Hyperglykämie und Glykosurie. Andererseits senkt das Opium beim Diabetiker die Hyperglykämie und vermindert die Zuckerausscheidung.

Ueber den Einfluß der Opiumalkaloide Morphin und Methymorphin, ferner des aus dem Morphin durch Wasserabspaltung entstandenen Apomorphins, liegen bereits von Bähr²⁾ Untersuchungen im hiesigen Institut vor. Nach seinen Versuchen steigern die Alkaloide den Glykogenabbau im Skelettmuskel, während die Einwirkung auf den Glukoseabbau im Herzmuskel und Gehirn nur gering sind. Besonders bemerkenswert ist die Feststellung Bährs, daß der Abbau des Glykogens zu

¹⁾ Starkenstein in Heffters Hdb. d. Pharmakol. II, 2, S. 848, 917, 1924.

²⁾ E. Bähr: Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1933.

Glukose im Lebergewebe stark beschleunigt wird. Die Hyperglykämie nach Opium gewinnt damit eine experimentelle Deutung.

In der folgenden Arbeit sollen die Versuche Bährs ergänzt und auf die übrigen Opiumalkaloide ausgedehnt werden.

Die untersuchten Alkaloide kamen in Form ihrer salzsauren Salze zur Anwendung. Die in den Versuchsansätzen wirksame Konzentration ist in den Tabellen angegeben. Auf Einzelheiten der Versuchstechnik einzugehen erübrigt sich, da die Versuche in der am hiesigen Institut üblichen Anordnung durchgeführt wurden.

Versuchsserie I

In der ersten Versuchsserie wurde der Abbau des Glykogens zu Milchsäure und reduzierenden Kohlenhydraten untersucht. Bekanntlich wird das Glykogenmolekül durch den diastatischen Fermentkomplex des Gewebes, der auch als Gewebsamylase und Glykogenase bezeichnet wird, über nichtreduzierende Zwischenkohlenhydrate zu reduzierende Kohlenhydrate unter Aufnahme von Wasser gespalten. Die so aus dem Glykogenmolekül hervorgegangene Hexose, die nicht mit der gewöhnlichen α - β -Glukose identisch ist, wird dann mit Phosphorsäure durch die Gewebsphosphatase verestert. Die gebildete Hexose, Monophosphorsäure, zerfällt wiederum durch die Gewebsphosphatasen in Phosphorsäure und eine labile Hexose. Die labile Hexose geht dann über eine Reihe bisher noch unbekannter Zwischenstufen nach Sprengung der Sechserkohlenstoffkette in Verbindungen mit drei Kohlenstoffen über, in die sog. Triosen. Unter den Triosen spielt vor allem das Methylglyoxal eine überragende Rolle. Durch ein besonderes Ferment, die Methylglyoxalase, auch Ketonalddehydmutase genannt, wird das Methylglyoxal unter Wasseraufnahme in Milchsäure übergeführt.



Die Milchsäure gilt als das Endprodukt des anaeroben Kohlenhydratstoffwechsels, als Stabilisierungsform der Kohlenhydrate unter anoxybiontischen Bedingungen.

In den Tabellen 1 und 2 sind zwei Bilanzversuche wiedergegeben, in denen neben Milchsäure auch die Menge der reduzierenden Kohlenhydrate bestimmt wurde. An Stelle des sehr teuren Glykogens wurde Stärke zu den Versuchen verwandt. Stärke verhält sich im Stoffwechselversuch wie Glykogen. Die den Abbau der beiden Stoffe vermittelnde Fermente sind dieselben.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist der Einfluß der Opiumalkaloide auf die Milchsäurebildung im Skelettmuskel von Kaninchen und Hund nicht einheitlich. Beim Kaninchen wird je nach der Konzentration die Milchsäurebildung gehemmt oder gesteigert bzw. bleibt unbeeinflußt. Das Narcotin und Narcein ist beim Kaninchen ohne stärkere Einwirkung mit Ausnahme der höchsten Narceinkonzentration, die auch beim Hund den Stärkeabbau stark hemmt. Das Thebain und das Papaverin führen im Gegensatz zu dem Narcotin und Narcein beim Kaninchen zu einer starken Anregung der Milchsäurebildung. Die maximale Steigerung der Milchsäurebildung liegt beim Thebain bei der mittleren Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ und $1 \cdot 10^{-5}$. Die Milchsäurebildung beträgt bei $1 \cdot 10^{-7}$ das Doppelte des Kontrollversuches.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten der reduzierenden Kohlenhydrate. Sie sind unter dem Einfluß der Alkaloide bei allen Konzentrationen gesteigert, selbst in den Fällen, in denen die Milchsäure vermehrt oder gegenüber dem Kontrollversuch unverändert ist. Die Summe aus Milchsäurezunahme und Hexosenachbildung beträgt im Kontrollversuch 605 mg %, im Thebainversuch $1 \cdot 10^{-7}$ dagegen 1071 mg %, im Papaverinversuch $1 \cdot 10^{-9}$ 973 mg % und $1 \cdot 10^{-3}$ 971 mg %, im Narceinversuch $1 \cdot 10^{-5}$ 849 mg %.

Tabelle 1.
Skelettmuskel (Kaninchen)
Stärkezusatz.

Versuchsanordnung	mg % Milch- säure	mg % Hexose	Stärkezu- satz = mg % Glukose	Milch- säurezu- nahme : mg %	Hexose- zunahme : mg %
Direkter Versuch	595	175	—	—	—
Nullversuch	734	132	—	—	—
Stärke (Kontrollversuch)	1 040	432	1 100	305	300
„ + Narcotin 1.10 ⁻⁹	1 000	656	1 100	265	524
„ + „ 1.10 ⁻⁷	1 020	500	1 100	285	368
„ + „ 1.10 ⁻⁵	1 035	414	1 100	300	182
„ + „ 1.10 ⁻³	1 045	558	1 100	310	426
„ + Narcein 1.10 ⁻⁹	1 040	626	1 100	305	494
„ + „ 1.10 ⁻⁷	1 030	618	1 100	295	486
„ + „ 1.10 ⁻⁵	1 080	636	1 100	345	504
„ + „ 1.10 ⁻³	905	548	1 100	170	416
„ + Thebain 1.10 ⁻⁹	1 970	548	1 100	235	416
„ + „ 1.10 ⁻⁷	1 330	608	1 100	595	476
„ + „ 1.10 ⁻⁵	1 230	558	1 100	495	426
„ + „ 1.10 ⁻³	900	586	1 100	165	454
„ + Papaverin 1.10 ⁻⁹	1 105	735	1 100	370	603
„ + „ 1.10 ⁻⁷	1 120	686	1 100	375	554
„ + „ 1.10 ⁻⁵	1 110	596	1 100	375	464
„ + „ 1.10 ⁻³	1 260	578	1 100	525	446

Man kann aus diesen Versuchen die Schlußfolgerung ziehen, daß der Glykogen- bzw. Stärkeabbau durch die Opiumalkaloide beschleunigt wird, da die Milchsäure und reduzierenden Zucker die tieferen Abbaustufen des Glykogens darstellen.

Der Skelettmuskel vom Hund verhält sich etwas abweichend von dem des Kaninchens : die Milchsäurebildung wird hier durch die Opiumalkaloide fast einheitlich gehemmt. Dagegen sind

Tabelle 2.
Skelettmuskel (Hund)
Stärkezusatz.

Versuchsanordnung	mg % Milch- säure	mg % Hoxose	Stärkezu- satz = mg % Glukose	Milch- säurezu- nahme : mg %	Hexose- zunahme : mg %
Direkter Versuch . . .	400	188	—	—	—
Nullversuch	525	485	—	—	—
Stärke (Kontrollversuch)	805	828	1 100	280	343
„ + Narcotin 1.10^{-9}	720	912	1 100	195	427
„ + „ 1.10^{-7}	760	930	1 100	235	445
„ + „ 1.10^{-5}	675	804	1 100	150	319
„ + „ 1.10^{-3}	680	830	1 100	155	335
„ + Narcein 1.10^{-9}	780	904	1 100	255	419
„ + „ 1.10^{-7}	790	842	1 100	265	357
„ + „ 1.10^{-5}	825	824	1 100	310	339
„ + „ 1.10^{-3}	600	970	1 100	75	505
„ + Thebain 1.10^{-9}	705	932	1 100	180	447
„ + „ 1.10^{-7}	775	940	1 100	250	445
„ + „ 1.10^{-5}	765	870	1 100	240	405
„ + „ 1.10^{-3}	790	912	1 100	265	427
„ + Papaverin 1.10^{-9}	800	862	1 100	275	377
„ + „ 1.10^{-7}	735	854	1 100	210	369
„ + „ 1.10^{-5}	715	912	1 100	190	427
„ + „ 1.10^{-3}	795	930	1 100	170	445

die reduzierenden Kohlenhydrate zumeist vermehrt. Die Summe aus reduzierenden Kohlenhydraten und Milchsäure entspricht annähernd dem Kontrollversuch. Das würde bedeuten, da ja die Milchsäurebildung gehemmt ist, daß der Abbau des Glykogens bis zu den reduzierenden Zuckern ungestört verläuft, daß aber der Uebergang der Zucker in Milchsäure, also die Aufspaltung der Sechserkohlenstoffkette, verzögert wird. Der Stärkeabbau im

Skelettmuskel vom Hund ist also den Giften gegenüber empfindlicher.

Versuchsserie II.

Der nach Opium- und Morphingaben beim Hunde auftretende Morphindiabetes legt den Gedanken nahe, ob die Hyperglykämie und Glukosurie nicht in einem ursächlichen Zusammenhang stehen mit dem Leberstoffwechsel. Man muß da in

Tabelle 3.
Leber, Kaninchen.
Stärkezusatz.

Versuchsanordnung	mg % Glukose	Glukosezunahme	
		mg %	% vom Kontrollvers.
Direkter Versuch	1604	—	—
Nullversuch . . .	3200	1596	—
Stärke	5500	1896	100
Narkotin 1.10 ⁻⁹	3480	1876	99
„ 1.10 ⁻⁷	3720	2116	112
„ 1.10 ⁻⁵	4000	2396	126
„ 1.10 ⁻³	4080	2476	130
Narcein 1.10 ⁻⁹	4050	2446	129
„ 1.10 ⁻⁷	4350	2746	145
„ 1.10 ⁻⁵	3550	1946	102
„ 1.10 ⁻³	3440	1836	97
Thebain 1.10 ⁻⁹	3750	2166	114
„ 1.10 ⁻⁷	3720	2116	111
„ 1.10 ⁻⁵	3800	2196	116
„ 1.10 ⁻³	3750	2166	114
Papaverin 1.10 ⁻⁹	3970	2366	125
„ 1.10 ⁻⁷	4350	2746	145
„ 1.10 ⁻⁵	3960	2356	124
„ 1.10 ⁻³	4050	2446	129

erster Linie an eine vermehrte Ausschüttung des Leberglykogens in Form von Glukose denken. Wird die Glykogenhydrolyse zu Glukose, die als Blutzucker an das Blut abgegeben wird, angeregt, so muß eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels die Folge sein.

In den in der Tabelle 3 angegebenen Versuchen wurde die Einwirkung der Opiumalkaloide auf die Leberamylase geprüft. Die Suspensionsflüssigkeit war Phosphatpufferlösung mit einer Wasserstoffzahl von $P_H=6,8$, m/20 mit einem Kochsalzgehalt von 0,15 %. Auf 2,0 g Lebergewebe kamen jeweils 10 ccm einer 1%igen Stärkelösung.

Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, regen die Opiumalkaloide die Zuckerbildung aus Stärke in allen Fällen an. Am schwächsten wirken das Thebain, am stärksten das Narcein und Papaverin. Die optimale Steigerung liegt für die einzelnen Alkaloide bei verschiedenen hohen Konzentrationen, beim Papaverin und Narcein bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$, beim Narcotin bei $1 \cdot 10^{-3}$. Bemerkenswert ist, daß beim Narcotin die Wirkung mit der Konzentration ansteigt, beim Narcein dagegen mit der Konzentration abfällt. Die stärkste Verdünnung Narcotin und die stärkste Konzentration von Narcein sind ohne Einwirkung auf die Stärkespaltung. Die beobachteten, gegenüber dem Kontrollversuch gesteigerten Zuckerbildungen, sind sehr erheblich. Sie betragen maximal bis zu 45% Mehrausbeute gegenüber dem Kontrollversuch.

B ä h r fand in seiner Arbeit aus dem hiesigen Institut für das Morphin und Codein gleichfalls eine vermehrte Stärkespaltung zu Zucker im Lebergewebe, die beim Codein maximal 24 % ausmachte und beim Morphin 19 %. Man darf daraus folgern, daß an der blutzuckersteigernden Wirkung des Opiums neben dem Morphin vor allem auch die übrigen im Opium enthaltenen Alkaloide Narcotin, Narcein und Papaverin beteiligt sind.

Die Leberamylaseversuche liefern uns einen experimentellen Beweis für die Annahme, daß der sog. Morphindiabetes durch eine direkte Einwirkung der Opiumalkaloide auf die Zuckerbil-

dung aus den Glykogendepots der Leber zustande kommt. Sind die Glykogendepots der Leber, wie z. B. bei Pankreasdiabetes, erschöpft, so muß die Hyperglykämie und Glukosurie ausbleiben, was mit der Erfahrung übereinstimmt.

Versuchsserie III.

In der letzten Versuchsserie soll der Abbau der Glukose behandelt werden. Bekanntlich ist in den verschiedenen Organen der Abbaumechanismus nicht einheitlich. Die Glukosespaltung durch Hirngewebe, Lunge und Retina nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als die Glukose für den weiteren Abbau nicht mit Phosphorsäure verestert wird. In den übrigen Organen geht die Hexose, nachdem sie zuvor durch einen besonderen Aktivator, der in allen Organen in wechselnder Menge vorkommt, die sog. Hexokinase, in eine speziell der Veresterung zugänglichen Form überführt ist. Nach Veresterung mit Phosphorsäure in Hexosephosphorsäure über, die über eine labile Hexose zu den Triosen aufgespalten wird.

In Tabelle IV ist der Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe, zu dem also Phosphat obligat ist, dargestellt, in Tabelle V der Glukoseabbau durch Hirngewebe.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist die Giftwirkung selbst bei den Organen derselben Tierart nicht absolut gleich. Ein und dieselbe Giftkonzentration kann die Milchsäurebildung aus Glukose hemmen oder auch steigern. Das zeigt sich vor allem bei den höheren Konzentrationen der Gifte in den beiden Versuchen mit Hundeherz. Das Thebain und Papaverin hemmen einheitlich bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ die Glukosespaltung, desgleichen Narcotin und Narcein im Versuch 1, während die beiden letzteren Stoffe im Versuch 2 die Milchsäurebildung sogar anregen. Im Versuch 3 (Tabelle IV) ist überhaupt kein Einfluß der Opiumalkaloide auf die Herzglykolyse feststellbar. Im Großen und Ganzen ist in den stärkeren therapeutisch in Betracht kom-

menden Verdünnungen ein Einfluß der Opiumalkaloide nicht feststellbar.

Der Einfluß der Gifte auf die Hirnglykolyse ist ebenfalls nicht einheitlich, Rinderherz verhält sich anders wie Hundeherz. Weitaus die stärkste Giftwirkung auf den Glukoseabbau durch Hirngewebe vom Hund zeigt das Thebain. In stärkeren Verdünnungen treten gelegentlich Steigerungen der Milchsäurebildung auf. Bemerkenswert ist, daß die Maxima der Milchsäurebildung bei Hund und Rind bei verschiedener Konzentration liegen. Das zeigt sich besonders deutlich für das Thebain und Papaverin (Versuch 1 und 2, Tabelle V). Beim Hundehirn tritt das Maximum bei stärkeren Verdünnungen auf, beim Rinderherz dagegen bei den stärksten Konzentrationen. Diese Versuche geben uns einen Beitrag zur Frage der individuellen Gifte.

Tabelle IV.

Herz, Glukosezusatz.

Versuch 1 und 2: Hund

3: Rind

Nr.	Untersuchte Alkaloide	Milchsäure : mg %						
		direkt	Nullversuch	Glukosezusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0.0	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	Narcotin	180	270	750	760	710	656	656
	Narcein			750	750	786	726	625
	Thebain			750	780	716	660	556
	Papaverin			750	756	612	556	530
2	Narcotin	270	372	706	685	694	712	740
	Narcein			706	702	694	792	746
	Thebain			706	694	685	712	568
	Papaverin			706	704	712	766	640
3	Narcotin	396	489	572	564	564	582	594
	Narcein			572	555	558	584	558
	Thebain			572	567	552	571	567
	Papaverin			572	555	561	558	567

Tabelle V.

Hirn, Glukosezusatz.

Versuch 1, 3: Hund

Versuch 2: Rind.

Nr.	Untersuchte Alkaloide	Milchsäure. mg %						
		direkt	Null- ver- such	Glukosezusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	Narcotin	175	198	558	652	550	580	558
	Narcein			558	630	566	566	760
	Thebain			558	548	596	548	405
	Papaverin			558	660	604	570	408
2	Narcotin	225	171	776	816	756	745	686
	Narcein			776	870	756	750	766
	Thebain			776	802	812	845	850
	Papaverin			776	745	755	826	834
3	Narcotin	204	186	651	634	649	691	615
	Narcein			651	664	676	682	624
	Thebain			651	573	511	498	480
	Papaverin			651	633	624	600	609

Zusammenfassung

Es wurde der Abbau der Glukose und des Glykogens durch eine Reihe von Organen unter dem Einfluß der Opium-Alkaloide Narcotin, Narcein, Thebain und Papaverin untersucht.

Bemerkenswert ist der Nachweis, daß der Abbau des Glykogens in der Leber zu Zucker durch die Opiumalkaloide stark angeregt wird. Am schwächsten wirksam ist das Thebain, am stärksten das Papaverin. Die Wirkungsstärke des Narcotins nimmt mit der Konzentration zu, die des Narceins dagegen ab. Es werden die Beziehungen des sog. Morphindiabetes nach Opium- und Morphingaben zu Glukose und der vermehrten Zuckerbildung aus Glykogen unter der Einwirkung der Gifte besprochen. Bei der Glykogenablagerung im Skelettmuskelgewebe häufen sich die reduzierenden Zwischenkohlenhydrate an, besonders stark im Kaninchenmuskel. Die Milchsäurebildung aus Glykogen ist im Skelettmuskel vom Kaninchen gesteigert, vom Hunde dagegen gehemmt.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. med. et phil. W. Haarmann für die lebenswürdige Ueberlassung des Themas und für die überaus freundliche Mithilfe bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 16. Mai 1909 wurde ich als Sohn des Revierförsters Julius Niemann in Aschendorf an der Ems geboren. Dort besuchte ich von meinem 6.—10. Lebensjahr die Volksschule und anschließend die Rektoratschule. Ostern 1923 bestand ich die Aufnahmeprüfung auf die Obertertia des Realgymnasiums in Papenburg und erwarb daselbst am 2. März 1929 das Zeugnis der Reife. Nach halbjähriger werktätiger Arbeit als Holzarbeiter bezog ich am 1. November 1929 die Westfälische Wilhelms-Universität, um Zahnmedizin zu studieren. Im März 1931 bestand ich das zahnmedizinische Vorexamen und im Mai 1933 mein zahnmedizinisches Staatsexamen, beides in Münster.

Wilhelm Niemann.